

Erveélyesség: Bejelentési és közlési szabályzat

Bejelentés ügyszám:	822391	Bejelentés napja:	19820723
Közzétételi szám:	27561	Közzététel napja:	19831028
Lajstromszám:	196904	Megadás meghírdetése:	19890228
Elsőbbségi adatok:	GB8122846 - 19810724		
NSZO:	A61K-009/72; A61K-031/35		

Magyar cím:

Eljárás inhalációs készítmények előállítására

Angol cím:

PROCESS FOR PRODUCTION OF INHALATION PRODUCTS

Bejelentő:

Fisons Plc., Ipswich, Suffolk, GB

Feltaláló:

Forrester, Raymond Brian, Sanbach, GB

Boardmann, Terence David, Northwich, GB

Kivonat:

A találmány tárgya eljárás a tüdőbe mélyen behatolni képes, egyedi részecskék gyógyászati hatóanyagot tartalmazó, nátrium-kromoglikát hatóanyagú, finom eloszlású inhalációs gyógyszer előállítására.

A találmány szerinti eljárás lényege, hogy nátrium-kromoglikát - célszerűen 1-25 tömeg/térfogatszázalékos oldatát - elporlasztják és szárítják, egy porlasztó, fő kamrát és legalább egy ciklont vagy zsákos szűrőt tartalmazó berendezés segítségével, miközben 160 °C-350 °C belépő hőmérsékletet és 70 °C-250 °C kilépési hőmérsékletet tartanak fenn, így olyan, főként gömb, összenyomott gömb, vagy gyűrű alakú részecskéket képeznek, melyeknél a permeametria : BET aránya - azaz a részecskék burkológörbéjének felszíni területe és a részecskék teljes felületének felszíne közötti arány a 0,5-1,0 tartományba esik, a részecskesűrűség pedig 1,3-1,7 g/cm³, és összegyűjtenek egy olyan részecske-frakciót, melynek legalább 90%-a 60 mikronnál kisebb átmérőjű, és tömörítés, illetve durva szemcsés hordozóval történő keverés nélkül, a zömében szabadon gördülő, automata töltőgépen kapszulákba tölthető, és inhalációs készülékben a kapszulákból kiüríthető részecskéket inhalációs készülékben felhasználható formává alakítják, előnyösen kapszulákba töltik.

BEST AVAILABLE COPY

4

G. A

P9801526

27

(19) HU

**SZABADALMI
LEÍRÁS**

(11)

(13)

196 904 B**MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG**Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl. 4:A 61 K 9/72;
A 61 K 31/35**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

(21) (2391/82)

(22) A bejelentés napja: 82. 07. 23.

A bejelentés elsőbbsége:

(33) GB

(32) 81. 07. 24.

(31) (81/22846)

(45) A leírás megjelent: 90. 03. 20.



Feltaláló(k): (72)

Forrester Raymond Brian, Sandbach;
Boardman Terence David, Northwich, GB

Szabadalmaz: (73)

FISONS PLC, Ipswich, GB

(54)

ELJÁRÁS INHALÁCIÓS KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a tüdőbe mélyen behatolni képes, egyedi részecskék gyógyászati hatásos mennyiségét tartalmazó, nátrium-kromoglikát hatóanyagú, finom eloszlású inhalációs gyógyszer előállítására.

A találmány szerinti eljárás lényege, hogy nátrium-kromoglikát — célszerűen 1–25 tömeg/térfogatszázalékos oldatát — elporlasztják és szárítják, egy porlasztót, fő kamrát és legalább egy ciklont vagy zsákos szűrőt tartalmazó berendezés segítségével, miközben 160 °C–350 °C belépő hőmérsékletet és 70 °C–250 °C kilépési hőmérsékletet tartanak fenn, így olyan, főként gömb, összenyomott gömb, vagy gyűrű alakú részecskéket ké-

peznek, melyeknél a permeametria: BET aránya — azaz a részecskék burkológörbéjének felszíni területe és a részecskék teljes felületének felszíne közötti arány a 0,5–1,0 tartományba esik, a részecskesűrűség pedig 1,3–1,7 g/cm³, és összegyűtenek egy olyan részecske-frakciót, melynek legalább 90%-a 60 mikronnál kisebb átmérőjű, és tömörítés, illetve durva szemcsés hordozóval történő keverés nélkül, a zömében szabadon gördülő, automata töltőgépen kapszulákba tölthető, és inhalációs készülékben a kapszulákból kiüríthető részecskéket inhalációs készülékben felhasználható formává alakítják, előnyösen kapszulákba töltik.

A találmány tárgya eljárás a tüdőbe mélyen behatolni képes, egyedi részecskék gyógyászati hatóanyagú, finom eloszlású inhalációs gyógyszer előállítására, azaz új formájú gyógyszer előállítására és gyógyszerkészítménnyé való feldolgozására.

Az 1,122,284 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásunkban már ismertettünk egy befúvókészüléket (inszufflátort), amely por alakú gyógyszerek inhaláció útján való alkalmazására használható. Ezzel a készülékkel, és más készülékekkel, például az 1,331,216 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban és a 813021839 számú európai szabadalomban leírtakkal a felhasználó személy levegőt lélegez be a készüléken át, ami az eszközbe szerelt portartályt forgásba hozza. A tartályban levő por fluidizált állapotú lesz és bekerül a felhasználó által belélegzett levegőáramba. Megállapították, hogy optimális adagolás szempontjából a por alakú gyógyszer-részecskéknek viszonylag szabadon gördülőknek kell lenniük, emellett végső részecskeméretüknek kisebbnek kell lennie mintegy 10 mikronnál, hogy biztosítva legyen a gyógyszer megfelelő behatolása a felhasználó tüdejébe. E két követelmény egymást kölcsönösen kizárónak tűnik, mivel az igen finom porok szabad elmozdulása többnyire nem kielégítő. Korábban azt találták, hogy ez a probléma csökkenthető vagy leküzdhető, például a 4,161,516 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint oly módon, hogy a por alakú gyógyszert kis lágy labdacsokká (pelletteké) vagy lágy szemcsékké (granulátumokká) formázzák. Mind a lágy labdacso, mind a lágy szemcsék kielégítően fluidizálódnak a tartályban és a közöttük ható belső vonzás még elég kicsi ahhoz, hogy a gyógyszer gyógyászati hatóanyag méretű részecskéivé aprózódjanak szét a turbulens levegőáramban a tartály fala körül. Azonban a mikronizált (mikronra porlasztott) gyógyszer lágy labdacsokká vagy szemcsékké való alakítása nehéz és költséges. A finom részecskék kielégítő gördülékenység és diszperzitása egy másik módszerrel úgy érhető el, hogy a részecskéket durva szemcsés hordozóval, például durva laktózzal keverik össze (lásd a 3,957,965 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást). Azonban a legtöbb gyógyszer esetében kívánatos, hogy a lehető legtisztább formában használják őket (egyebek között a hordozóanyagoknak a betegre esetlegesen gyakorolt káros hatásának elkerülése céljából), és ezért a durva szemcsés hordozóanyag jelenléte nem kívánatos. Ezenkívül a finom gyógyszer elkeverése a durva hordozóval külön költséget jelent a hordozó ára miatt, továbbá fennáll a hordozó és a gyógyszer szétválásának a veszélye a szállítás és a tárolás folyamán, és külön járulékos műveletek szükségesek, amelyek növelik az előállítási költségeket. Mind a pelletizált (szemcsésített) anyag előállítása, mind a finom anyagnak a durva hordozóval való elkeverése — mint kezdeti műveletet — magában foglalja a gyógyszer mikronizálását. Főleg pácika alakú kristályokat képező nátrium-kromoglikát laktózzal való elkeveréséhez vagy közel gömb alakú lágy labdacsokká való tömörítéséhez és belégzéssel való alkalmazásához mikronizált száraz por formájában

állították azt elő. Mind a pelletizált, mind az összekevert anyag esetében energia szükséges a pellettek felaprításához vagy a finom szemcsés gyógyszereknek a durva hordozótól való elválasztásához az inhaláció előtt vagy alatt. Így sok esetben azt találták, hogy a levegőáramban finom részecskék formájában rendelkezésre álló gyógyszer mennyisége függ a levegőnek az inhalálókészülékben való átvezetési sebességétől (vagyis a készítménnyel közölt energiamennyiségtől). Ez különösen elnyitelen lehet, ha a gyógyszert légzési nehézségekkel küzdő betegek kezelésére használják.

Ezért már évek óta problémát okoz a gyógyszereknek olyan formában történő előállítása, amelyben szabadon gördülnek (és ezért könnyen kapszulába tölthetők), míg ugyanakkor elegendően kis részecskeméretűek ahhoz, hogy a tüdőbe mélyen behatoljanak. E problémát eddig csak komplex módszerekkel sikerült megoldani.

A találmány szerinti eljárással a tüdőbe mélyen behatolni képes és ugyanakkor — például a kapszulába való betölthetőség számára — szabadon gördülő részecskéket sikerült előállítanunk, durva szemcsés hígítóval való elkeverés vagy lágy labdacsokká vagy szemcsékké való alakítás nélkül. Azt is megállapítottuk, hogy ezek a részecskék jól szétoszlanak az inhalálókészülékekből kis és nagy sebességű légáram esetében egyaránt, és így bizonyos esetekben — állaga a kapszula kiürítésekor még javul. Azt találtuk továbbá, hogy az új részecskék általában durvábbak lehetnek a korábbi módszerekkel előállítottaknál, ugyanakkor azonban a részecskék ekvivalens hányada képes a tüdőbe mélyen behatolni.

A találmány szerinti eljárással finom eloszlású inhalációs gyógyszert állítunk elő, amely gyógyászati hatóanyag mennyiségben tartalmaz a tüdőbe mélyen behatolni képes egyedi részecskéket. Az összetömrítetlen és durva hordozóval el nem kevert részecskék zöme kielégítő módon szabadon gördül ahhoz, hogy kapszulába lehessen tölteni automata töltőgép segítségével, és a megnyitott kapszulából inhalálókészülékbe lehessen üríteni.

A találmány szerinti eljárással olyan finom eloszlású és összetömrítetlen formájú gyógyszert állítunk elő, ahol az egyes gyógyszer-részecskék jelentős hányada gömb, összelapított gömb alakú, azaz a gömb egyik vagy mindkét oldala befelé van nyomva, vagy pedig gyűrűszerű alakú, azaz „fánkgyűrűhöz” hasonló. A fánkgyűrű alakok közepén lyuk lehet, vagy a lyukat vékony hártya töltheti ki. Bizonyos esetekben két vagy több gömbből, részlegesen összelapított gömbökből, teljesen összelapított gömbökből és fánkgyűrű alakokból álló populációt találunk.

Az egyes részecskéknek a lehető leggömbölyűbbeknek és legsimábbaknak kell lenniük, hogy a légáram könnyen magával ragadja őket, és könnyen gördüljenek a kapszulatöltő gépben. Előnyösnek tartjuk, ha a részecskék többségének nincs éles vagy vágott széle és ha a részecskék maguk mechanikusan szilárdak, úgyhogy nem törnek szét a kapszulázás alatt, vagy miközben a kapszulából a tüdőbe mennek át. Így kerülni szándékozunk az üreges testű részecskéket. Különösen előnyösnek

tartjuk, ha a részecskék egy része gyűrűszerű alakú. Általában a részecskék alakja nem függ össze a részecskemérettel. Azt is megállapítottuk, hogy általában a részecskék hasadási síkja síma, viszonylag nem porózusak, és egyenletes sűrűségűek az egész részecskén át. Szilárdságukat illetően a találmány szerinti eljárással előállított részecskék erősen különböznek a korábban előállított lágy labdacskótól és szemcséktől, és alakjuk tekintetében erősen eltérnek a korábban előállított mikronizált anyagtól. A kis részecskesűrűség az anyagban törékeny részecskékre utal és — általában — kerülendő. Előnyösnek tartjuk, ha a részecskék minden tekintetben a lehető legeggyöntetűbbek.

A részecskék felszíni szerkezete (textúrája) függ a használt gyógyszertől és a részecskék előállítási technikáitól, és az erősen tekervényes (agyszerű) szerkezettől a szabálytalan pelyhesig vagy síma textúráig változhat. Előnyösen általában kerüljük az erősen tekervényes felszín szerkezeteket.

A részecskék felületének egyenetlenségét úgy határozzuk meg, hogy megmérjük a részecskék teljes felületének felszíni területét Brunauer, Emmett és Teller (BET) módszerével [Brit Szabvány 4359 (1969) 1. rész], és ezt összehasonlítjuk a részecskék burkológörbéjének felszíni területével, amit permeametriával [Papadakis M., Rev. Mater. Construct. Trav. 570, 79—81 (1963)] határozzuk meg. Előnyösnek tartjuk, ha a permeametria: BET arány belesik a 0,5—1,0, előnyösen a 0,6—10 és még előnyösebben a 0,7—0,97 tartományba (az 1,0 arány azt jelenti, hogy a részecske tökéletesen síma). Összehasonlításukkal megemlíthetjük, hogy a korábbi módszerekkel kapott mikronizált gyógyszerek, például mikronizált nátrium-kromoglikát permeametria: BET aránya körülbelül 0,32.

Előnyösnek tartjuk, ha a találmány szerinti részecskék a lehető legszilárdabbak és legsűrűbbek. A részecskék részecskesűrűsége (szembeállítva a térfogatsűrűséggel) meghatározható

a) a petroléteres módszerrel, melynél a por ismert mennyiségét (25 g) mérőhengerbe mérjük be, hozzáadunk ismert mennyiségű petrolétert (50 ml) és a keveréket rázzuk, amíg az összes por szuszpendálódik. A mérőhenger belső falát kevés petroléterrel (10 ml) lemossuk. Ismerte a használt por súlyát, a hozzáadott petroléter térfogatát és a végső szuszpenzió térfogatát, a részecskesűrűség kiszámítható; vagy

b) levegő-piknométeres módszerrel, melynél a por adott mennyiségét légmentesen zárt kamrába helyezzük. A kamra térfogatát fokozatosan csökkentjük mozgó dugattyúval, amíg meghatározott nyomást érünk el. A dugattyú helyzete jelzi a porrészecskék térfogatát, így a részecskesűrűség kiszámítható.

Előnyösnek tartjuk, ha a részecskék nátrium-kromoglikát részecskesűrűsége a fenti módszerek szerint mérve mintegy 1,3—1,7 és előnyösen 1,3—1,6 g/cm³.

A korábbi eljárásokkal előállított mikronizált anyag — például nátrium-kromoglikát — laza térfogatsűrűsége mintegy 0,21 g/cm³ és tömött térfogatsűrűsége mintegy 0,29 g/cm³. A „laza” térfogatsűrűség mérésekor mérőhengerbe alkalmas

mennyiségű port (40 g) öntünk 45°-os szög alatt (250 ml-es mérőhengert használva). A mérőhengernek a por által elfoglalt térfogatát összehasonlítva a por eredeti tömegével megkapjuk a laza térfogatsűrűséget. Ha a mérőhengerben a port ütögetjük vagy rázzuk (például „Engelsman Jolting Volumeter”-t használva) stabil térfogat eléréséig (500 rázás), akkor a rázás utáni kisebb térfogatot a por eredeti tömegével összehasonlítva megkapjuk a „tömött” térfogatsűrűséget.

Az is ismeretes (például az 1,549,229 számú brit szabadalmi leírásból), hogy a nátrium-kromoglikát 6—200 mikron részecskemérettű (szítással mérve), kemény szemcséinek térfogatsűrűsége nagyobb lehet, mint a mikronizált anyagé. E kemény szemcséket azonban nem szánták inhalálásra és erre valóban alkalmatlanok lennének. Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti részecskék térfogatsűrűsége nagyobb a mikronizált anyagénál, azaz a mikronizált nátrium-kromoglikáténál. Előnyösnek tartjuk, ha a találmány szerinti részecskék laza térfogatsűrűsége nagyobb mintegy 0,3 g/cm³-nél, előnyösen nagyobb mintegy 0,35 g/cm³-nél, még előnyösebben 0,35—0,5 g/cm³ és legelőnyösebben 0,35—0,4 g/cm³; és a tömött térfogatsűrűség mintegy 0,4—0,75 g/cm³ és előnyösen 0,55—0,6 g/cm³. Az anyagok térfogatsűrűsége általában viszonylag független a használt sajátos anyagtól, de függ az illető részecskék alakjától, méretétől és méreteloszlásától.

Előnyösnek tartjuk, ha az olyan, találmány szerinti eljárással előállított részecskék, melyek nátrium-kromoglikátot tartalmaznak és száraz por formájában akarjuk őket alkalmazni, például zselatinkapszulában, nedvességtartalma 5—14 és előnyösen 8—11 tömeg%. A kapszulába való töltés előtt a por hajlamos arra, hogy nedvességtartalma a tartomány alsó végén, és betöltés után a tartomány felső végén legyen. A találmány szerint a nátrium-kromoglikát porok úgy is előállíthatók, hogy nagyon kevés, például 1 tömeg%-nál kevesebb, vagy előnyösen 0,5 tömeg%-nál kevesebb vizet tartalmaznak. E nagyon száraz porok nyomás alatt tartott aeroszol készítményekben használhatók. E leírásban megadott víztartalmakat úgy határozzuk meg, hogy egy kis mintát (1—2 g) 15 óráig 105°-on vákuumkályhában (666,6 Pa-nál alacsonyabb nyomás) szárítunk foszfor-pentaoxid jelenlétében.

Ha gyógyszerkeverékre van szükség, például nátrium-kromoglikát és egy hörgőtágító, mint izoprenalin, terbutalin, fenoterol, reproterol vagy sóik keveréke használható. Ha nagy aktivitású gyógyszert használunk, amelynek egységdózisa kicsi, az egyes részecskék a hatóanyagot alkalmas hígítóval, például laktózzal együtt tartalmazhatják. A hígító beadolgozása a részecskébe megakadályozza a szétválásukat, ami bekövetkezhet, ha a hatóanyag egyes finom részecskéit durva szemcsés hígító külön részecskéivel elkeverve használjuk.

Előnyösnek tartjuk, ha a gyógyszerész részecskéknek legalább 50 tömeg%-a és előnyösen több mint 90 tömeg%-a kisebb 60 mikronnál, még előnyösebben 40 mikronnál, legelőnyösebben 20 mikronnál és különösen 10 mikronnál, például kisebb átmérőjű 8 mikronnál. Különösen előnyös, ha a ré-

szecskék legalább 50%-ának átmérője 2–6 mikron. Általában minél kisebb az anyag részecskéinek átlagos átmérője, annál nagyobb lesz az anyag diszperziója [az Aa) példa szerint meghatározva].

A találmány szerinti eljárással előállított anyag részecskékből áll, melyeknek közepes átmérője 10–15 mikron; a részecskék fokozott aerodinamikai sajátságai következtében ez az anyag kiürülő és diszperziós tulajdonságai tekintetében (lásd az A. példát) egyenértékű lehet a mikronizált (azaz 10 mikron alatti) anyaggal, amelyet lágy pelletékké formáltak (a 4,161,516 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint) vagy durva szemcsés laktózzal keverték össze (a 3,957,965 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint).

Az e leírásban megadott részecskeméreteket „Coulter Counter TALL” készülékkel határoztuk meg standard laboratóriumi környezetben, vagy pedig pipettás centrifuga segítségével. A részecskeméreteket „Coulter Counter” készülékkel mérve, a vizsgálandó mintát elektrolitban diszpergáljuk, melybe üvegcső merül. Az üvegcső falában egy 50–400 mikron átmérőjű lyuk van, és a csőfalban levő lyuk mindkét oldalán elektród van elhelyezve. A cső elég mélyen merül be ahhoz, hogy a lyuk és az elektródok a folyadék felszíne alá kerüljenek. A szuszpenziót a lyukon át befolyatjuk az üvegcsőbe és minthogy mindegyik részecske átmegy a nyíláson, saját térfogatukkal kiszorítják az elektrolitot, megváltoztatva ezzel az ellenállást a lyukon keresztül. Ezt az ellenállás-változást feszültségimpulzussá alakítjuk át, melynek amplitúdója arányos a részecsketérfogattal. Az impulzusokat beállítható küszöbszinttel ellátott elektronikus számlálóba tápláljuk, amely a küszöb fölé eső minden impulzust leszámol. A küszöbszintet különböző értékekre beállítva meghatározható az egy adott mérettartományba eső részecskék száma és így a mintában levő azon részecskék aránya, amelyek kívül esnek a kívánt részecskeméret-tartományon. A „Coulter Counter” megméri a gömbök térfogatát, melyeknek térfogata azonos az ismeretlen anyagával, azaz „térfogat”-átmérőt mér meg.

A részecskéket pipettás centrifugával mérve (Christison Scientific Equipment Ltd.), a port alkalmas folyadékban (például *n*-butanol) szuszpendáljuk. A szuszpendált mintát állandó sebességű centrifugába helyezük. A centrifugából meghatározott időközökben mintákat veszünk. Megmérjük az egyes mintákban levő szilárd anyag mennyiségét (általában szárítással) és az átlagos átmérőt a Stokes-törvény egyenletének alkalmazásával számítjuk ki (Particle Size Measurement, kiadó: Chapman Hall, 3. kiadás, Dr. T. Allen, 377. oldaltól). A pipettás centrifuga segítségével a „tömeg”- (vagy Stokes) átmérőt mérhetjük meg.

A „Coulter Counter” (100 mikronos lyukkal) körülbelül 2–40 mikronos részecskeméreteket tud megmérni és a pipettás centrifuga még mintegy 0,2 mikronos részecskeméreteket is meg tud határozni.

A találmány szerinti eljárás lényege tehát, hogy nátrium-kromoglikát – elcszerűsen 1–25 tömeg/térfogat%-os oldatát – elporlasztjuk és szárítjuk, egy porlasztót, fő kamrát és legalább egy ciklont

vagy zsákos szűrőt tartalmazó berendezés segítségével, miközben 160 °C–350 °C belépő hőmérsékletet és 70 °C–250 °C kilépési hőmérsékletet tartunk fenn, így olyan, főként gömb, összenyomott gömb vagy gyűrű alakú részecskéket képezünk, melyeknél a permeametria: BET aránya – azaz a részecskék burkológörbéjének felszíni területe és a részecskék teljes felületének felszíne közötti arány a 0,5–1,0 tartományba esik, a részecskesűrűség pedig 1,3–1,7 g/cm³, és összegyűjtünk egy olyan részecske-frakciót, melynek legalább 90%-a 60 mikronnál kisebb átmérőjű, és tömörítés, illetve durva szemcsés hordozóval történő keverés nélkül, a zömében szabadon gördülő, automata töltőgépen kapszulákba tölthető és inhalációs készülékben a kapszulákból kiüríthető részecskéket inhalációs készülékben felhasználható formává alakítjuk, előnyösen kapszulákba töltjük.

Anyagok porlasztó-szárítása jól megalapozott szárító eljárás az élelmiszeriparban és más iparágakban, de csak ritkán alkalmazzák a gyógyszeriparban. Így a porlasztószárítást rutinszerűen használják durva részecskéjű termékek, mint szárított tej, oldható kávé vagy dextrán előállítására. Finom porok előállítására a porlasztó-szárítás nem szokványos technika, és ismeretlen a gyógyszerészet területén, mivel ilyen finom porokat szokásosan kristályos gyógyszer előállítása és ezt követő mikronizálása útján nyernek. A porlasztószárítási technika használata előnyös, mivel újszerű részecskealakzatok előállítására, nagy sarzsok készítésére alkalmazható, csökkentve ezáltal a szükséges minőségi ellenőrzések számát, és ezenkívül feleslegessé teszi az átkristályosításokat, és a mikronizálást, hogy a termék kívánt formájú legyen.

A porlasztást egy, a folyékony tömegre ható energiaforrás hozza létre. A porlasztók közös tulajdonsága, hogy energiát használnak fel a folyékony tömeg diszpergálására. Szónikus és vibrációs porlasztók is használatosak. Sajátos porlasztókként megemlíthetők a forgótárcsás porlasztók, például a lapátkerekkel, lapát nélküli tárcsás, serleges, csészés és lemezes porlasztók; nyomás alatti porlasztók, például nyomás alatti fúvókákat, centrifugális, nyomás alatti fúvókákat, örvénykamrákat és barázdált magokat tartalmazók; kinetikus energiájú vagy pneumatikus porlasztók, például a két- vagy többfluidumos porlasztók, vagy belső vagy külső keverésű porlasztók, és hangenergiával működő porlasztók, például szirénákat vagy sípokat tartalmazók. Előnyben részesítjük a kinetikus energiájú vagy pneumatikus porlasztókat, különösen a kétfluidumos, nyomás alatti vagy szifonos fúvókájú porlasztókat. Általában kétfluidumos, nyomás alatti fúvókák jobb jellemző tulajdonságokkal rendelkező porok előállítására képesek, mint a kétfluidumos, szifonos fúvókák, és ezenfelül a kétfluidumos, nyomás alatti fúvókák általában reprodukálhatóbb eredményeket adnak és kisebb az energiaszükségletük.

A porlasztót permetező-szárító készülékben alkalmazzuk.

A készülék működésének és az oldat tárolásának (például pH és hőmérséklet) körülményeit úgy kell megválasztani, hogy a gyógyszer ne bomoljon le, és

ne kerüljön tisztátalanság vagy biológiai szennyezés a gyógyszerbe.

A porlasztó-szártó készülék tartalmazza a porlasztót, egy gyűjtőkamrát, egy vagy több (például két) ciklont, egy zsákos szűrőt és — ha a kinyerés fokozása céljából kívánatos vagy szükséges — egy végső vizes mosót vagy elektrosztatikus leválasztót. A részecskegyűjtő rendszer úgy van megtervezve, hogy felfogja a kívánt mérettartományba eső részecskéket és a kitermelést maximalizálja. Minden méret alatti vagy feletti anyag kinyerhető vagy visszavezethető, vagy más felhasználás számára félretelhető.

A gyógyszer oldatát bármilyen alkalmas oldószerezrel elkészíthetjük, például vízoldható gyógyszer esetén vízzel. A gyógyszer koncentrációja az oldószerezben széles határok között változhat, például 1–25, előnyösen 5–20 és különösen 10–15% (tömeg/térfogat) között. Általában előnyben részesítjük a magas koncentrációkat, mert ezáltal csökken a térfogat és a porlasztó és a szártó művelet energiaigénye. Hogy elkerüljük a porlasztó-eszköz esetleges eltömődését és a nem kívánatos szennyeződések bejutását, ajánlatos az oldatot átszűrni közvetlenül a porlasztón való áthaladása előtt. A termék részecskemérete hajlamos arra, hogy a koncentrációval növekedjék, de nem gyorsan, és általában a koncentráció nem szabja meg a részecskeméretet.

A porlasztó-szártó gyűjtőkamrájába belépő és kilépő levegő hőmérséklete széles tartományon belül változhat (mivel e tartomány függ a szárítandó terméktől, az oldat átfolyási mennyiségétől és a megkívánt végső nedvességtartalomtól) és minden gyógyszerhez és oldószerezhez a megfelelő hőmérséklet rutin kísérlettel határozható meg. Vizes oldatok esetében azt találtuk, hogy a belépő levegőhőmérséklet 160–350 °C, előnyösen 180–230 °C között és a kilépő levegőhőmérséklet 70–250 °C és előnyösen 70–120 °C között megfelelő.

A porlasztó-szártóba betáplálendő oldat hőmérséklete változik a használandó gyógyszer és oldószerez szerint. Általában olyan hőmérsékletet szeretünk alkalmazni, amelyen az oldat hosszú ideig bomlás nélkül tárolható nagy tételeben. Mivel a magas hőmérséklet kedvezőtlenül hat a termék stabilitására, célszerű az oldat viszkozitását csökkenteni és a szártó folyamat részére energiát biztosítani.

A levegő áramlási sebessége, a porlasztó-szártóba való bevezetése, a levegő hőmérséklete és az oldatnak a porlasztó-szártóba való betáplálási sebessége egyszerű kísérlettel optimalizálható. A porlasztó-szártó folyamat minden paramétere összefügg egymással és úgy szabályozható, hogy a kívánt termék jöjjön létre.

Kívánt esetben levegőtől eltérő gázok is használhatók, például nitrogén. Inert gáz alkalmazása gyúlékony oldószerez vagy könnyen oxidálódó gyógyszer használata esetén előnyös. A használt gáz — például levegő vagy nitrogén — kívánt esetben visszakeringethető a magával ragadott gyógyszer veszteségének elkerülése és/vagy az energia és az inert gáz megőrzése céljából.

A termék részecskeméretét befolyásolja a betáplált oldat koncentrációja, a porlasztó-szártóba való

betáplálás sebessége, az oldat porlasztására használt eszköz — például a porlasztó típusa —, a levegő nyomása, a szárítandó oldat, a szártóban uralkodó hőmérséklet és hőmérsékletesés és — kisebb mértékben — a levegő beáramlása a szártóba. A részecskeméret és a levegőáram fogja azután meg szabni, hol és milyen gyűjtőeszközzel kell a kívánt terméket összegyűjteni.

A termék részecskeméretét a porlasztóba bevezetett folyékony áram alig befolyásolja, de a részecskeméret csökken, ha a levegőnyomás egy felső nyomáshatárig, például körülbelül $1,078 \cdot 10^6$ Pa nyomásig növekszik. A megfelelő levegőnyomás tartománya természetesen függ a használt porlasztó eszköztől, de azt találtuk, hogy mintegy $1,96 \cdot 10^5$ – $1,078 \cdot 10^6$ Pa levegőnyomások általában hatásosak, például 0,4 mm nyílásméretű, szifonos, kétfluidumú fúvókánál. Reprodukálható eredmények nyeresé céljából előnyösnek tartjuk a levegő állandó sebességgel való bevezetését a szártóba, és kívánt esetben a levegőáramlás szabályozására megfelelő eszközök használhatók.

A megszártott részecskék összegyűjtésére használt ciklon vagy ciklonok szokványos tervezésűek, de a normálisnál kisebb részecskék összegyűjtésére vannak alkalmassá téve. Így a nyomáskülönbség a ciklonon belül, két vagy több ciklon kombinálása és az egyes ciklonok megtervezése olyan lehet, hogy azok képesek legyenek a finom részecskék leválasztására. A legfinomabb részecskék leválasztására használt zsákos szűrő szokványos tervezésű és könnyen beszerezhető. A zsákos szűrőn belüli szűrőközeg leválasztó hatékonysága körülbelül 0,5 mikron átmérőjű és ennél nagyobb részecskékre nézve igen magas. Különösen alkalmas szűrőanyag a poli(tetrafluor-etilén)-nel bevont polipropilén vagy poliészter nemezzövet. Az elektrosztatikus leválasztó vagy vizes mosó szintén szokványos konstrukciójú lehet.

A termék osztályozható — például szitálással vagy légáramlásos osztályozó segítségével —, hogy eltávolítsuk a kívánt méreten aluli és felüli anyagot. A méreten felüli és aluli anyag visszakeringethető vagy más célokra használható.

A végtermék bármilyen alkalmas alakú tartályba kiszerelhető, mint kemény vagy lágy zselatinkapszulába. Ha a terméket más adalékanyagokkal, mint színező-, édesítőszerrel, hordozókkal, például laktózzal együtt ajánlatos alkalmazni, ezen adalékanyagokat szokványos módszerekkel elkeverjük a találmány szerinti részecskékkal, vagy bedolgozzuk őket a porlasztó-szártóba való betáplálásba. Mi előnyösnek tartjuk, ha a találmány szerinti részecskék gyógyszert és csak vizet tartalmaznak. Két vagy több fajta találmány szerinti részecskéből álló keverék is előállítható, például nátrium-kromoglikát és egy hörgőtágító, mint izoprenalin-szulfát vagy terbutalin-szulfát keveréke, és alkalmas tartályokba tölthető ki.

Találmányunk szerint előállított gyógyszerkészítmények inhaláció útján való alkalmazása úgy történik, hogy a gyógyszert levegőáramban diszpergáljuk úgy, hogy egy, a találmány szerinti részecskéket tartalmazó megnyitott — például átlukasztott — tartályt, például kapszulát a beteg által beielegzett

levegőáramban porgetünk vagy vibráltatunk. A porgetést vagy vibráltatást szokványos módon valósítjuk meg valamely alkalmas eszközzel, például az 1,122,284 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetettel.

A találmány szerinti eljárással előállított részecskék nyomás alatt tartott aeroszol készítményekben is használhatók [hajtógázokkal együtt, például két vagy több hajtógáz keverékével (11, 12 és 114), előnyösen felületaktív szerrel, például szorbitán-trioleáttal], vagy lágy labdacsokká formálhatók (például a 4,161,516 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint), vagy a bőrfelszínen alkalmazhatók. A nátrium-kromoglikát ismert módon számos betegség, például asztma vagy szénaláz kezelésére használható.

A találmány szerint olyan tartályokat, például kemény és lágy zselatinkapszulákat és hasonlókat is előállítunk, amelyek a találmány szerinti részecskéket tartalmazzák, adott esetben más részecskékkel együtt. Előnyösnek tartjuk, ha a tartály lazán van megtöltve a találmány szerinti részecskékkel, térfogatának 80%-a, előnyösen 50%-a alatt. A részecskék előnyösen nincsenek tömörítve a tartályban. A tartály — például kapszula — előnyösen 10–100 mg, például mintegy 20 mg részecskét tartalmaz.

A találmányt a következő példák ismertetik, ahol a részek és százalékok egyéb megjelölés híján tömegrészeket és tömegszázalékokat jelentenek.

1. példa

A hatóanyagot (A) oldószerben, szokásosan vízben oldjuk B koncentrációban (% , tömeg/térfogat). Az oldatot nyomás alatt vagy vákuumban a porlasztóba vezetjük. A porlasztónál az oldat hőmérséklete általában magasabb 50 °C-nál. A porlasztás (C) és a cseppecskék szárításának (D) körülményeit előre beállítjuk és a munkafolyamat alatt állandó szinten tartjuk. A por leválasztódik a szárítókamrában, két ciklonban (először egy 22 cm átmérőjű és 74 cm magas Vantogeren Buell AC 130 ciklonban, majd egy nagy teljesítményű, 14 cm átmérőjű Stairmand-ciklonban) és végül egy zsákos szűrőben, melynek szűrőanyaga poli(tetrafluor-etilén)-nel bevont polipropilén. Minden munkafolyamat végén mindegyik gyűjtőtartály tartalmát lemérjük (E) és nagyság szerint osztályozzuk (F) (Coulter Counter Model TA11).

a) Hatóanyagok

(B) koncentrációjú 10%-os (tömeg/térfogat) vizes oldatot, (C) porlasztási körülményeket, nyomás alatti, kétfluidumos fúvókát (0,4 mm nyílásméret), 65 ml/perc oldat-átfolyási sebességet és $2,65 \cdot 10^3$ Pa porlasztási nyomást alkalmazva az 1. táblázatban közölt eredményeket kapjuk.

Megjegyzés: az elektronmikroszkópos felvételeket (1–4. ábra) mellékeljük.

Nátrium-kromoglikát

Nátrium-kromoglikát/egyéb adalékok

„fánkgyűrűk”,
gömbök
és össze-
nyomott
gömbök

b) Porlasztó technika változatai

(A) hatóanyag — nátrium-kromoglikát

Az alkalmazott körülményeket és a kapott eredményeket a 2. és a 2a. táblázat mutatja.

Kétfluidumos, szifonos fúvóka — CT (London) Ltd. CT típus J1A 16/50 (4 mm nyílás)

Kétfluidumos, nyomás alatti fúvóka — CT (London) Ltd. CT típus J11

Ultrahangos fúvóka — Ultrasonic Ltd., 035 H „Sonicore” fúvóka

Légörvényes fúvóka — Delevan Ltd. — „Swirl Air”. Fúvókátípus 32163–1

c) Porgyűjtési technika változatai

Gyűjtőkamra (MC) mérete — 0,364 m³

Ciklon A — Stairmand High Efficiency. Cyclone (14 cm átmérő)

Ciklon B — Vantogeren Buell AC 130 Cyclone (22 cm átmérő, 74 cm magas)

Ciklon C — Stairmand High Efficiency. Cyclone (11,9 cm átmérő)

Zsákos szűrő (BF) — 1,86 m²-es poli(tetrafluor-etilén)-nel bevont poliészter.

d) Cseppecskeszárító idő változtatása

A cseppecskeszárító idő függ a szárításnál alkalmazott hőmérséklettől, azaz a belépő levegő hőmérsékletétől, a szárítókamrában való tartózkodási időtől (szokásosan ez a szárítókamra méreteiből következik) és a megkívánt elpárologtatás szintjétől. A tartózkodási idő változtatható a szárító légáram sebességének módosításával, de ez azt eredményezi, hogy a későbbi ciklonban a leválasztási hatékonyság jelentősen megváltozik. A 4. táblázat mutatja az alkalmazott szárítási körülmények tartományát. Megnövelt tartózkodási idő (azaz lassúbb szárítás) tökéletesebb minőségű részecskéket eredményez.

A fenti porok gyűjteményének elektronmikroszkópos felvételeit a mellékelt ábrák mutatják. A 11. és a 12. ábra pelletizált, illetve mikronizált nátrium-kromoglikát elektronmikroszkópos képét mutatja, és csak összehasonlítási céllal mutatjuk be őket. Az 1–12. ábránál minden esetben megadjuk a nagyítást és feltüntetünk egy összehasonlító lép-teket.

1. táblázat

196 904

Sorozat száma	Hatóanyag (A)	Szárítási körülmények (D)				Kinyert por E/F		
		Belépési hőmérs.	Kilépési hőmérs.	Levegő- áramlás sebessége	Gyűjtő- kamra	Ciklon B	Ciklon A	Elektron- mikroszkópos ábra száma
		°C	°C	m ³ /s			Közepes térfogat- átmérő, mikron	
1.	Nátrium-kromoglikát	195	100	0,034	2,0/-	80/7,5	18/3,4	1 (B ciklon)
2.	Nátrium-kromoglikát 100/ Terbutalin-szulfát 0,522 tömeg/tömeg	200	101	0,034	8/-	75/6,6	17/3,6	3
3.	Nátrium-kromoglikát 100/ Szalbutamol-szulfát 0,522 tömeg/tömeg	220	88	0,034	17/-	58/7,4	25/4,2	3
4.	Nátrium-kromoglikát 100/ Izoprenalin-szulfát 0,522 tömeg/tömeg	205	106	0,034	13/19,0	75/7,0	12/3,2	4

2. táblázat

Porlasztási körülmények (C)			Szárítási körülmények (D)				Kinyert por E/F					
Sorozat száma	Porlasztó- típus	Oldat koncentr.	Oldat betáplálási sebessége	Porlasztási nyomás	Belépő hőmérs.	Kilépő hőmérs.	Levegő áramlási sebessége	Gyűjtő- kamra	Ciklon B	Ciklon A	Zsákos szűrő	Elektron- mikroszkópos felv. száma
% w/v	L/s · 10 ⁻³	Pa · 10 ³	°C	°C	m ³ /s							
10.	Hornyolt tárcsa	10	0,57	23 000	220	134	0,034*		91/15	9/5,2		5 (B ciklon)
11.	Hornyolt tárcsa	10	0,48	ford/min	214	130	0,034	20/—	78/22	2/4,0		
12.	Lyukasztott tárcsa	10	0,70		220	118	0,034	32/—	65/17	3/4,3		
13.	Fordított csésze	10	0,50		215	127	0,034	21/24	79/17,7			
14.	Kétfázisú	5	0,33	1478	238	125	0,034	1/—	19/4,5	31/2,8	49/—	6 (B ciklon)
15.	szifonos	20	1,33	1478	205	94	0,034	26/15,5	12/7,4	62/3,1		
16.	fúvóka	10	0,90	553	210	108	0,034	7/—	70/8,5	23/3,0		
17.		10	0,63	1036	225	113	0,034	5/—	34/4,7	31/2,9	30/2,1	
18.	Kétfázisú,	15	0,37	276,5	190	132	0,034	8/29	62/6,8	30/3,7		7 (A ciklon)
19.	nyomás alatti fúvó- ka, 4 mm nyílás	10	0,33	276,5	200	95	0,034	12/—	77/9,2	11/3,5		
20.		10	1,52	179,5	210	104	0,034	24/—	74/16,0	2/4,0	9,3/0	
21.		10	0,42	387	203	137	0,034	5/25	53/10	33/3,4	9,3/0	
22.	Kétfázisú,	10	1,33	359	205	95	0,034	13/—	77/10,5	10/3,2		8
23.	nyomás alatti fúvó- ka, 5 mm nyílás	10	1,17	207	205	90	0,034	12/—	79/9,2	9/4,2		
24.	Ultragravis fúvóka	10	1,47	345	210	87	0,034	6/—	82/9,6	12/3,3		
25.	Légörvényes fúvóka	15	1,17	483	200	90	0,034	13/—	79/14,5	8/—	9	

* A kamra tartalma tökéletesen szárított jelez.

2a. táblázat

Sorozat száma	Diszperzió „Coulter” (l. az Ac. részecske- példát)	Részecskesűrűség	Levegő- pikno- méter	Petroléter	Laza	Tömött	Térfogatsűrűség	Nedvesség (l. az Ab. példát)	Kiürítés	BET	Permea- metria	Permeametria BET arány
% tömeg/ tömeg		Közepes térfogat- átmérő		% tömeg/ tömeg		%		m ² /kg · 10 ³				
10.	12,6	15,0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10.	41,4	5,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11.	—	22,0	1,35	1,45	0,42	0,58	—	—	—	—	—	—
12.	—	17,0	—	—	0,43	0,63	7,0	0,62	0,496	0,79	—	—
12.	40,0	4,3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13.	—	17,7	1,56	—	—	0,74	5,5	0,48	0,33	0,69	—	—
14.	—	2,9	—	—	0,50	—	—	—	—	—	—	—
15.	8,6	15,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
17.	21,4	2,8	1,59	1,66	0,34	0,48	8,5	2,42	1,25	0,52	—	—
20.	—	24,0	1,33	1,45	—	—	—	—	—	—	—	—
20.	—	24,0	1,33	1,45	—	—	—	—	—	—	—	—
23.	19,6	9,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
23.	26,1	4,2	1,56	1,55	0,31	0,43	—	—	—	—	—	—
24.	12,3	14,5	—	—	—	—	6,9	1,75	1,10	0,63	—	—
25.	24,4	9,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

3. táblázat

196 904

Sorozat száma	Porlasztás körülményei (C)				Szárítás körülményei (D)				Kinyert por E/F				
	Porleválasztó készülék konfigurációja	Porlasztó típusa	Oldat konc.	Oldat betáplálási sebessége	Porlasztási nyomás	Belépő hőmérs.	Kilépő hőmérs.	Levegő-áramlás sebessége	Gyűjtő-kamra	Ciklon A	Ciklon B	Ciklon C	Zsákos szűrő
%t/v L/s · 10 ⁻³ Pa · 10 ⁻³ °C °C m ³ /s Közepes térfogatátmérő, mikron													
26.	MC/A/B/BF	Kétfűidumos,	10	1,17	1036	210	95	0,034	3/-	87/9,6	10/4,2		
27.	MC/BF	szifonos fűvóka	10	1,27	1036	215	98	0,034	14/17				86/5,2
28.	MC/B/A/BF		10	0,88	1036	218	112	0,034	3/-	40/2,9	35/6,4		22/2,0
29.	MC/BF	Kétfűidumos,	10	1,5	179	180	80	0,034	50/-				
30.	MC/BF	nyomás alatti	10	0,42	331	190	120	0,034	4/23				50/13,5
31.	MC/B/A/BF	fűvóka,	10	1,52	179	210	104	0,034	24/-	3/4,0	73/16		96/5,2
32.	MC/C/BF	4 mm nyílás	10	0,9	345	195	95	0,034	11/-			86/6,5	3/-
33.	MC/BF	Kétfűidumos,	10	1,73	159	185	74	0,034	61/-				
34.	MC/B/A/BF	nyomás alatti	10	1,16	207	205	90	0,034	12/-	9/4,2	79/9,2		39/14
35.	MC/C/BF	fűvóka, 5 mm nyílás	15	1,23	263	222	102	0,034	16/-			86/11,5	

Porlasztási körülmények

Porlasztási körülmények				Szárítási körülmények				
Sorozat száma	Porlasztó típusa	Oldat koncentrációja	Oldat betáplálási sebessége	Porlasztási nyomás	Belépő hőmérséklet	Kilépő hőmérséklet	Levegő-áramlási sebesség	Elektron- mikroszkópos ábra száma
		% t/v	L/s · 10 ⁻³	°C	°C	m ³ /s		
36.	Kétfázisú, szifonos fűvőka	20	1,67	1730,0	165	88	0,034	
37.		5	0,48	540,0	345	254	0,034	
38.	Kétfázisú, nyomás alatti fűvőka, 4 mm nyílás	10	0,67	345,0	305	122	0,034	10 (1. ciklon)
39.		10	1,28	228,5	140	60	0,034	

65

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

5. táblázat

Porlasztási körülmények (C)

Szárítási körülmények (D)

Kinyert por E/F

Sorozat száma	Betáplált oldat sebessége	Porlasztási nyomás	Belépési hőmérséklet	Kilépési hőmérséklet	Gyűjtőkamra	Ciklon
L/s · 10 ⁻³			°C	°C	Közepes térfogatátmérő, mikron	
40.	1,33	270	190-200	70-80	33/-	67/13,0
41.	1,58	207	220-230	85-95	40/-	60/14,7
42.	1,43	250	195-200	80-90	20/-	80/13,8
43.	1,50	235	195-204	75-85	33/-	67/13,7
44.	1,58	221	190-200	70-80	36/-	64/14,0
45.	1,50	235	195-205	80-90	34/-	66/16,5

A kapszulák kielégítően ürülnek ki, ha átlagosan az anyagnak legalább 50, előnyösen legalább 75 és legelőnyösebben legalább 90 tömegszázaléka kiürül az egyes kapszulákból.

(c) Diszperzió

Egyfokozatú ütköztetőkészülék

Egy további tökéletesítésnél az Aa) példa többfokozatú folyadékütköztetőjét egyszerűsítve, egyfokozatú folyadékütköztetőt állítunk elő, amely egyetlen ütköztető egységből áll, az áramlásirányban elhelyezett szűrővel. Az ütköztető egység 1,9 cm belső átmérőjű függőleges fúvókát és egy 3,8 cm átmérőjű gyűjtőtartályt tartalmaz. A felső végén a fúvókát 90°-ban meghajlítottuk és az inszufflációt a vízszintes résszel ellentétes véghez csatlakoztatjuk. Ezen egyfokozatú eszköz ütköztető jellemzőit úgy terveztük meg, hogy az eszköz szűrőjét elérő anyag részecskemérete hasonló legyen az Aa) példa többfokozatú folyadékütköztetője végső két fokozatát és szűrőjét elérő anyagéhoz. Az eszköz szűrőjét elérő anyag százalékát meghatározzuk.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás a tüdőbe mélyen behatolni képes, egyedi részecskék gyógyászatiilag hatásos mennyiségét tartalmazó nátrium-kromoglikát hatóanyagú, finom eloszlású inhalációs gyógyszer előállítására, *azzal jellemezve*, hogy nátrium-kromoglikát — cél-

szerűen 1—25 tömeg/térfogat%-os oldatát — elporlasztjuk és szárítjuk, miközben 160 °C—350 °C belépő hőmérsékletet és 70 °C—250 °C kilépési hőmérsékletet tartunk fenn, így olyan, főként gömb vagy gyűrű alakú részecskéket képezünk, melyeknél a permeametria: BET aránya — azaz a részecskék burkológömbjének felszíni területe és a részecskék teljes felületének felszíne közötti arány a 0,5—1,0 tartományba esik, a részecskesűrűség pedig 1,3—1,7 g/cm³, és összegyűjtünk egy olyan részecskefrakciót, melynek legalább 90%-a 60 mikronnál kisebb átmérőjű, és tömörítés, illetve durva szemcsés hordozóval történő keverés nélkül, a zömében szabadon gördülő, automata töltőgépen kapszulákba tölthető és inhalációs készülékben felhasználható formává alakítjuk, előnyösen kapszulákba töltjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a gyógyszer oldatának elporlasztása és szárítása útján olyan részecskékből álló terméket képezünk, melynek laza halmazsűrűsége nagyobb 0,3 g/cm³-nél.

3. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a gyógyszer oldatának elporlasztása és szárítása útján olyan részecskékből álló terméket képezünk, melynek tömött halmazsűrűsége 0,4—0,75 g/cm³.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a porlasztás és szárítás után olyan részecskefrakciót gyűjtünk össze, amelyben a részecskék legalább 50%-ának átmérője kisebb 10 mikronnál.

5a táblázat

Porra vonatkozó adatok

Kísérlet	Sorozat száma				
	40	41	42	43	44
Nedvességtartalom, % t/t	8,8	9,7	8,4	9,8	9,5
<i>Részecskeméret:</i>					
Közepes térfogatmérő, mikron	13,0	14,7	13,8	13,7	14,0
6 mikronos, % t/t	10,0	8,0	9,0	8,0	8,0
30 mikronos, % t/t	4,0	7,0	8,0	8,0	8,0
Laza térfogatsűrűség, g/cm ³	0,39	0,38	0,39	0,38	0,36
Tömött térfogatsűrűség, g/cm ³	0,58	0,56	0,58	0,57	0,59

65

60

55

50

45

40

35

30

25

20

15

10

5

5b táblázat

Kapszulára vonatkozó adatok

Kísérlet	Sorozat száma				
	40	41	42	43	44
Nedvességtartalom, % t/t	12,1	11,9	12,2	12,2	13,3
Kapszulában levő por	13,9	14,2	13,3	13,5	13,1
Kapszula héja	11,8	11,9	11,9	11,6	11,6
Összes, mg/kapszula					
Kiürítési próba, % t/t					
(lásd az Ab. példát)					
Átlag	95,4	96,4	97,1	97,2	97,4
Tartomány	87,3-99,1	92,6-99,3	93,1-100	95,5-98,9	92,7-100
Diszperzió, mg/kapszula	5,32	4,03	4,74	4,97	4,28
(lásd az Ac. példát)					

96,2

94,3-98,2

3,12

2. példa

A kísérletet megismételjük olyan porlasztó-szárítóval, amely gyűjtőkamrával és egyetlen ciklonnal van felszerelve. (A gyűjtőkamra 0,37 m³, a ciklon „Stairmand High Efficiency” típusú, 119 mm átmérőjű.) A porlasztást kétfluidumos, nyomás alatti fúvókával hajtjuk végre, melynek nyílásátmérője 0,44 mm. 15%-os (tömeg/térfogat), vizes nátrium-kromoglikát oldatot táplálunk be, a levegő áramlási sebessége 0,034 m³/s. A többi körülményt az 5. táblázat mutatja. A kapott eredmények az 5., 5a és 5b táblázatban láthatók. Az 5b táblázat olyan próba eredményeit ismerteti, ahol a jelen példa szerint előállított porokat kemény zselatinkapszulákba töltjük.

3. példa

Nyomás alatti fúvóka

A próbát gyűjtőkamrával és egyetlen ciklonnal rendelkező porlasztó-szárítóval hajtjuk végre.

E kísérletet annak a kimutatására használjuk fel, hogy a nyomás alatti fúvóka kis részecskék előállítására képes, és hogy meghatározzuk a 10 mikronnál kisebb átlagos tömegátmérőjű részecskék előállításához szükséges nyomás nagyságrendjét. 2,06 · 10⁷ Pa porlasztónyomást, 6%-os (tömeg/térfogat) vizes nátrium-kromoglikát oldatot, 230 °C-os belépő levegőhőmérsékletet és 120 °C-os kilépő levegőhőmérsékletet alkalmazunk. A kapott por részecskéi 11 mikron átlagos tömegátmérőjűek, a részecskék halmazsűrűsége azonos a mikronizált poréval, de tömörített halmazsűrűsége kétszerese a mikronizált porénak. A por kielégítő eredményt ad a kapszulakiürítési próbában.

Ami a por külső megjelenését illeti, fénymikroszkóp alatt, egyenletes gömbökből vagy összenyomott gömbökből áll, elhanyagolható mennyiségű törött részecskével.

A. példa

A gyógyszert 6,4 mm átmérőjű és vállrészénél két, 0,8 mm átmérő lyukkal ellátott zselatinkapszulából adagoljuk. A kapszula egy, az 1,122,284 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetett eszközbe van beszerelve („Spinhaler” bejegyzett márkanéven van kereskedelmi forgalomban. A fenti eszközben 2,03 mm átmérőjű kihúzott dróttengely van, becsapolva egy kemény nejlontartócsőbe, melynek hossza 13 mm és belső átmérője a belső végén 2,08 mm (ez a vég fedí be a dróttengely szabad végét) és a másik végén 2,44 mm.

A részecskék előnyösen olyanok, hogy 6,4 mm átmérőjű, egyenként 20 mg részecskét tartalmazó zselatinkapszulákba töltve eleget tesznek az alábbi próbákban szereplő kritériumoknak:

(a) Diszperzió-próba

A megtöltött kapszulákat behelyezzük az 1,122,284 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetett inszufflátor (melynek sajátos méreteit közvetlenül fentebb adtuk meg) kapszulatartójába, és a kapszulák vállrészét átlukasztjuk két, 0,8 mm átmérőjű lyuk előállítására céljából. Az inszufflátor által létrehozott felhőben a gyógyszer szétoszlását az 1,081,881 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban leírt többfokozatú folyadékütköztető készülék („impinger”) módosított változata segítségével határozzuk meg. A tervezésünkben szereplő módosítás egy külön ütköztető fokozat, valamint az eszköz hosszában mintegy félúton egy derékszögben meghajlított üvegcső beiktatásából áll. A külön ütköztető fokozatot az 1,081,881 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban leírt három fokozat előtt alkalmazzuk; ez lényegében egy 2,5 cm belső átmérőjű fúvókából és egy 5 cm átmérőjű gyűjtőtányérból áll és célja, hogy hatásosan válasszon le mintegy 12 mikronos részecskéket 60 liter/perc levegőáramlási sebességnél. Az üvegcső, melynek belső átmérője szintén 2,5 cm, a külön fokozat fúvókájának külső végével érintkezik. Az inszufflátor az üvegcső felső vízszintes végébe van beillesztve és 30 másodpercig levegőt szív be 60 liter/perc sebességgel. Legalább öt kapszulát kezelünk ilyen módon, és az eredményeket átlagoljuk. Az ütköztetőkészülék minden fokozatában, az üvegcsővön és az utolsó fokozat után elhelyezett szűrőpapíron összegyűlt gyógyszer tömegét spektrofotometriával határozzuk meg, megfelelő térfogatú desztillált vízben való feloldás után (vagy valamely más alkalmas módszerrel).

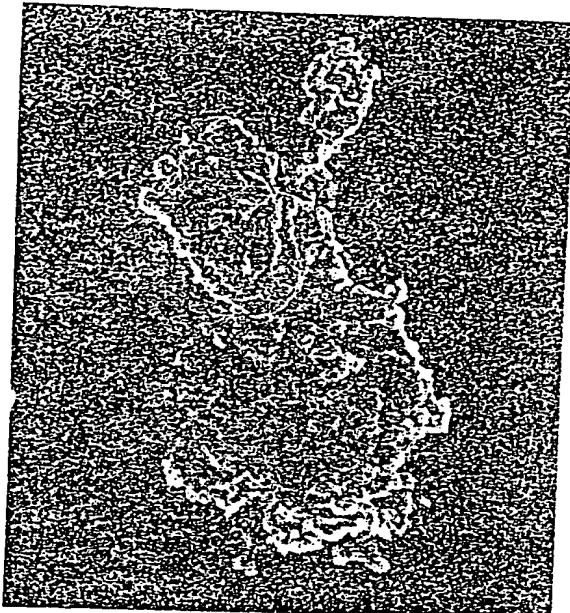
A részecskék diszperziója kielégítő, ha átlagosan egy-egy kapszulából legalább 0,5 mg, előnyösen legalább 2,5 mg és legelőnyösebben legalább 5,0 mg részecske található összesen a többfokozatú folyadékütköztető utolsó két fokozatában és a szűrőpapíron.

(b) Kiürülési próba

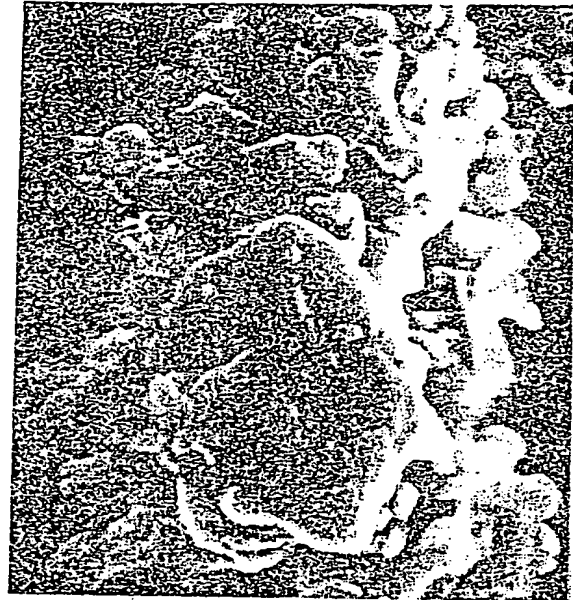
A megtöltött kapszulákat elhelyezzük az 1,122,284 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban közölt por-inszufflátor (melynek sajátos méreteit fentebb megadtuk) kapszulatartójában és a kapszula vállrészét átlukasztva két, 0,8 mm átmérőjű lyukat hozunk létre. Az inszufflátor olyan eszközbe helyezzük, amely 2,5 másodpercig levegőt szív be, a levegőáramlás sebessége sohasem haladja meg a 60 liter/perc értéket, és az áramlást legalább 2 másodpercig 60 liter/perc sebességen tartjuk. Az inszufflátorban elhelyezett kapszulát a fentiek szerint négyszer szívatjuk meg és meghatározzuk a kapszulában maradt anyag súlyát. A fenti eljárást hússzor megismételjük és meghatározzuk az eredmények átlagát.

196 904

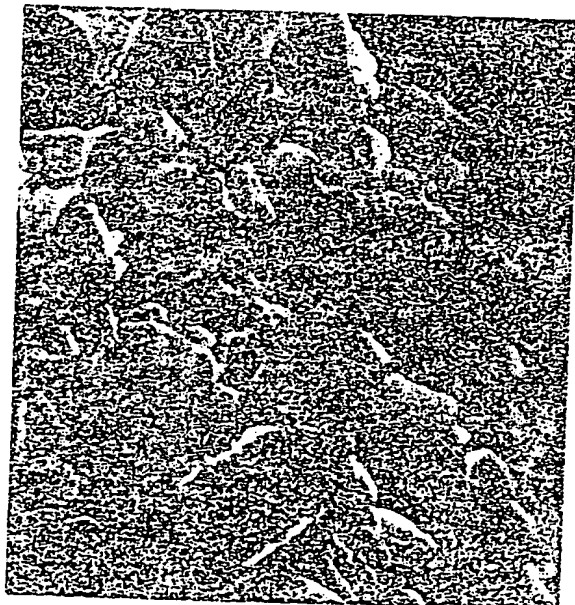
Nemzetközi osztályozás: A 61 K 9/72;
A 61 K 31/35



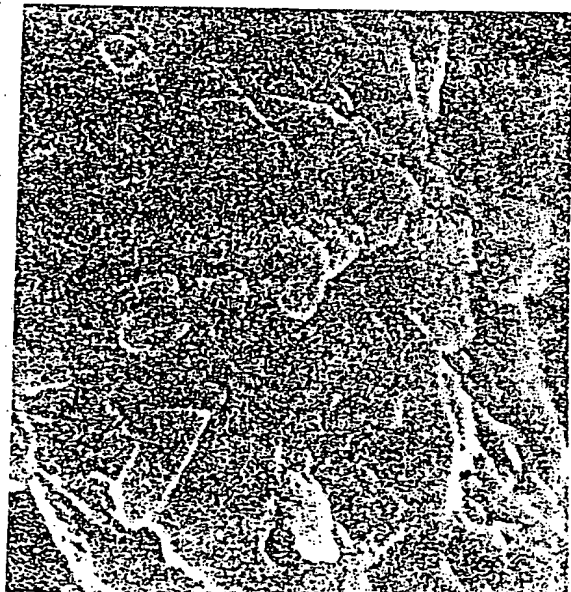
$10\mu m$ 2000X



$10\mu m$ 5000X



$1\mu m$ 10000X

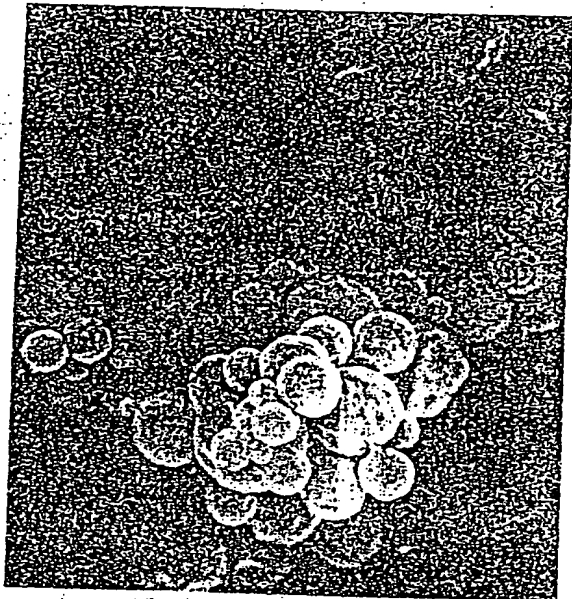


$1\mu m$ 10000X

11. Ábra

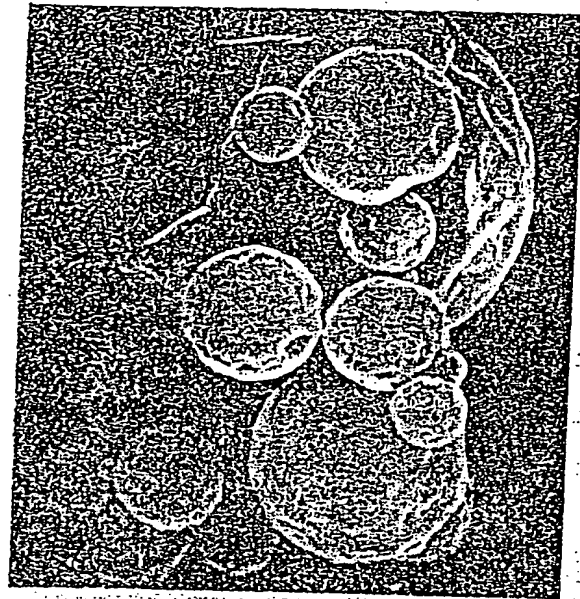
196904

Nemzetközi osztályozás: A 61 K 9/72;
A 61 K 31/35



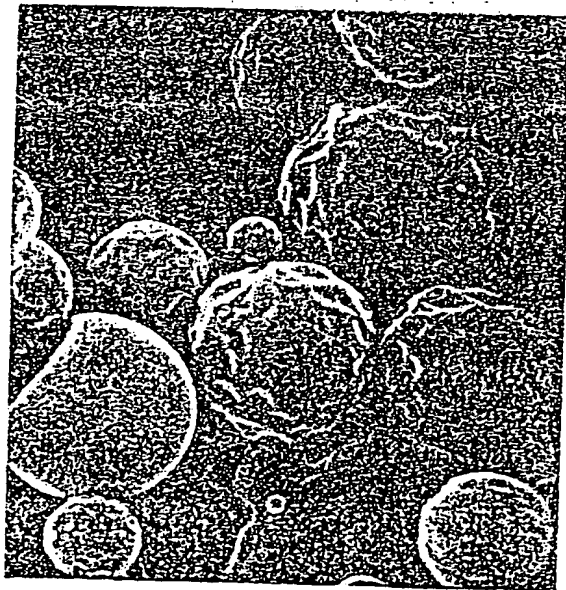
10 μ m

2000X



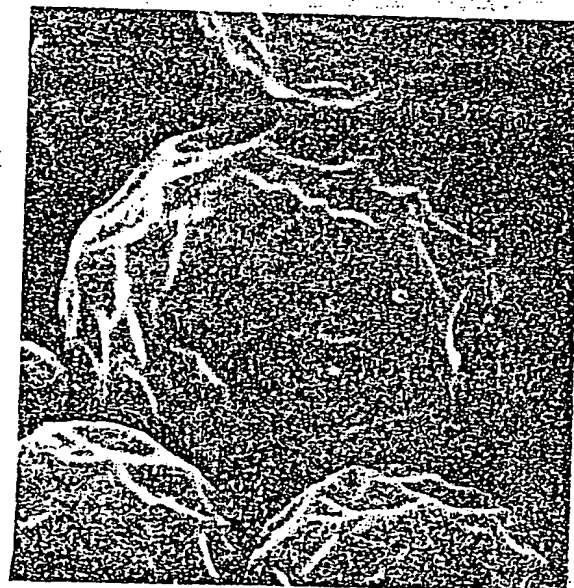
5 μ m

5000X



5 μ m

5000X



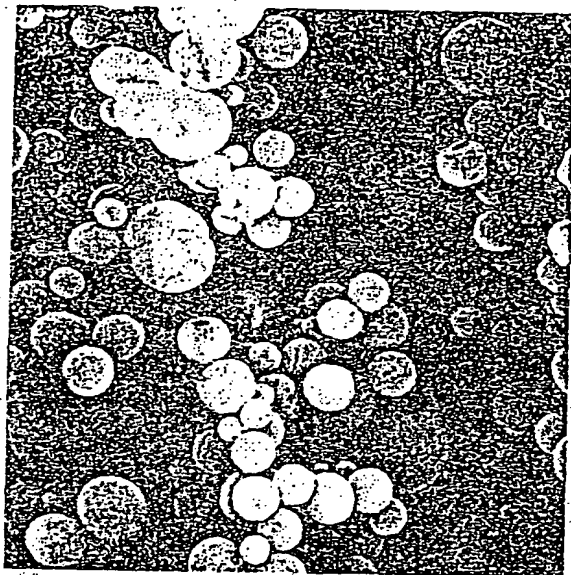
2 μ m

10000X

1. Ábra

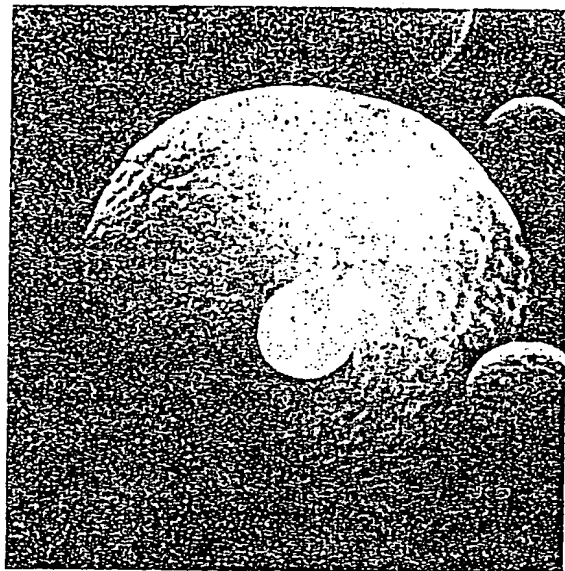
196904

Nemzetközi osztályozás: A 61 K 9/72;
A 61 K 31/35



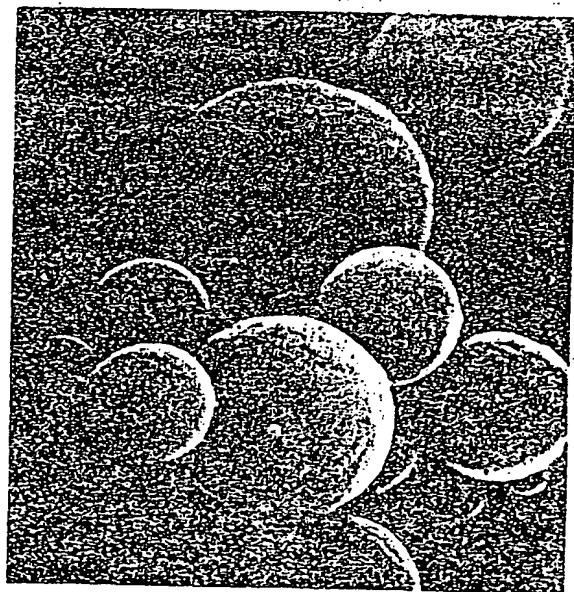
10 μ m

2000X



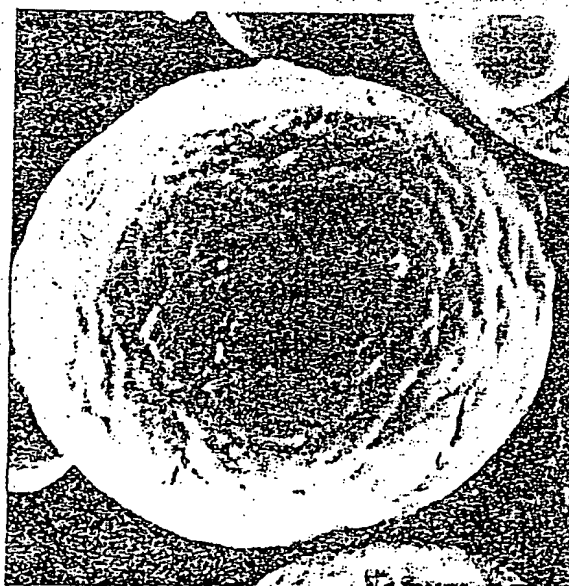
5 μ m

6000X



5 μ m

5000X



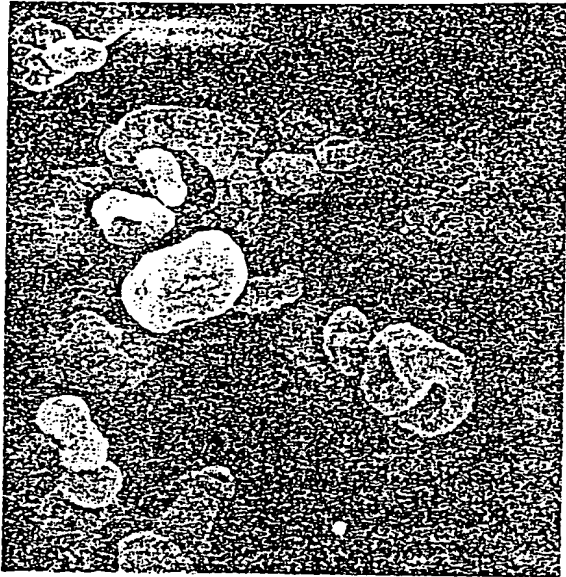
2 μ m

10000X

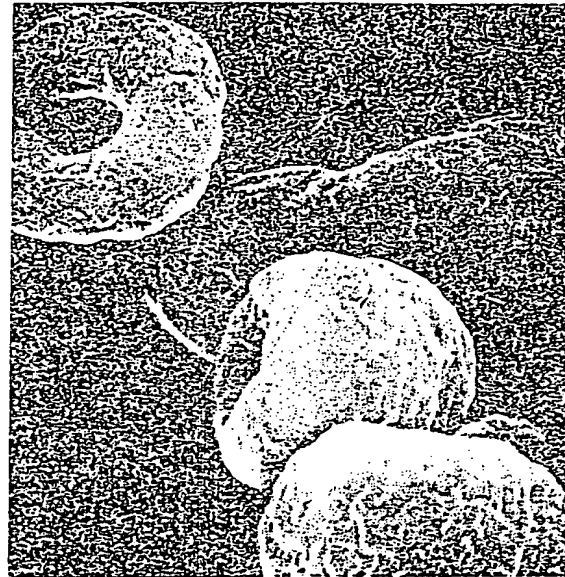
2. Ábra

196904

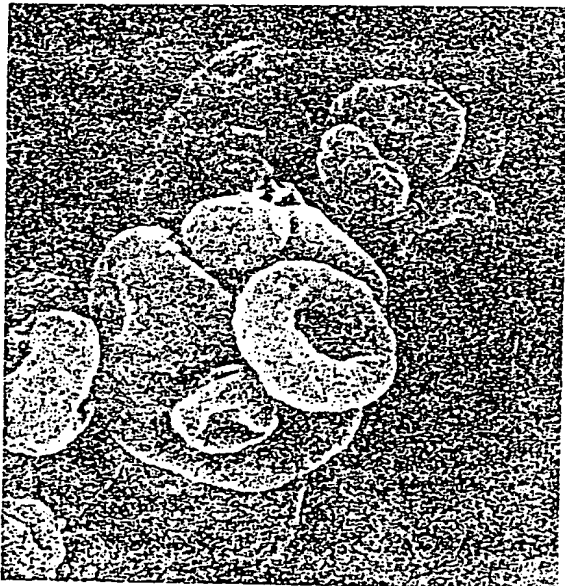
Nemzetközi osztályozás: A 61 K 9/72;
A 61 K 31/35



10 μ m 2000X



5 μ m 5000X



5 μ m 5000X

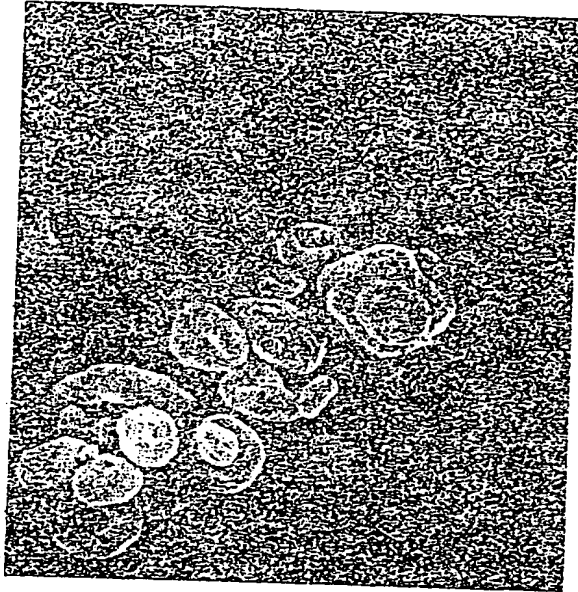


2 μ m 10000X

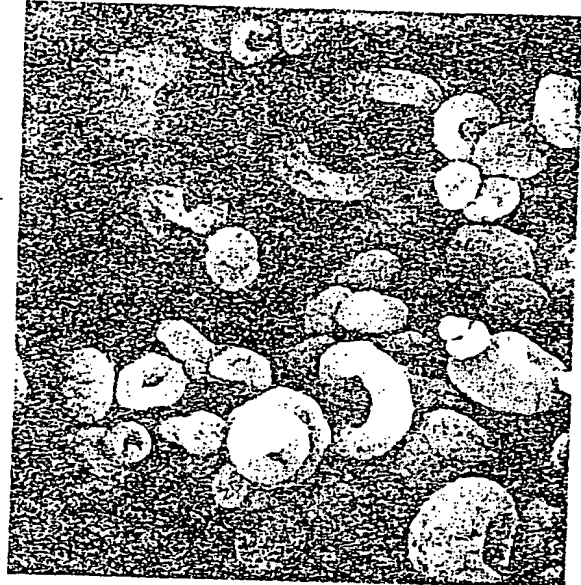
3. Ábra

196904

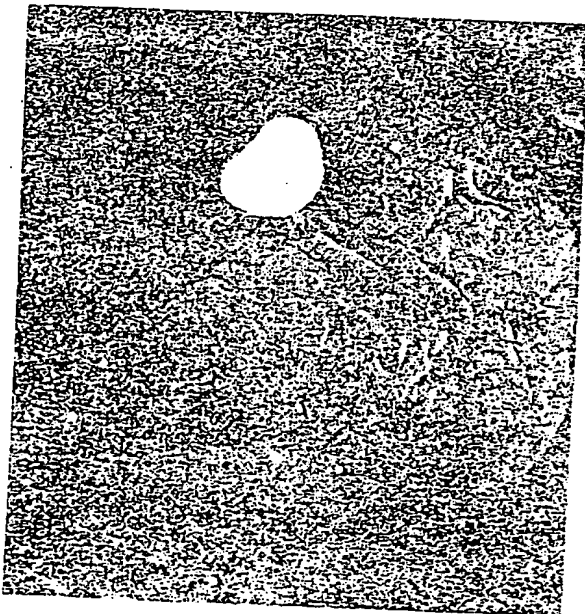
Nemzetközi osztályozás: A 61 K 9/72;
A 61 K 31/35



10 μ m 2000X



10 μ m 2000X



5 μ m 5000X

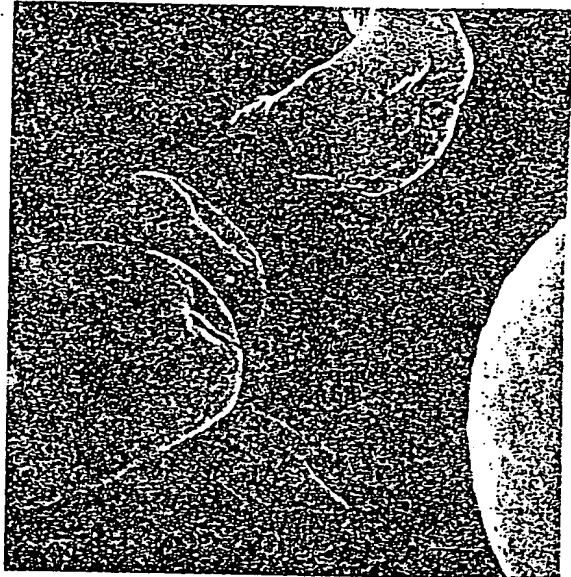


2 μ m 10000X

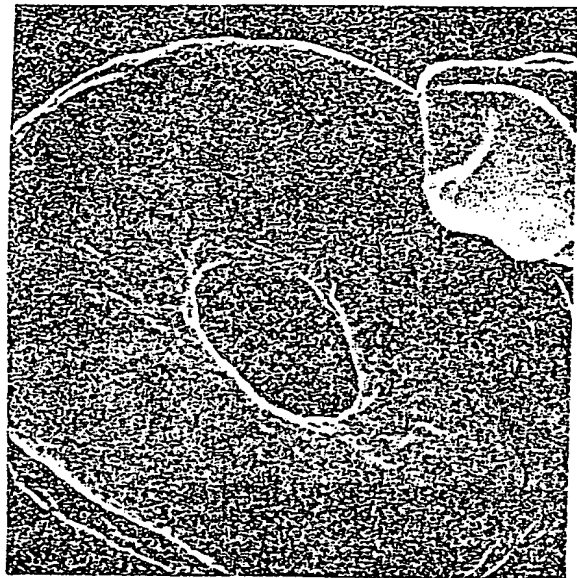
4. Ábra

196 904

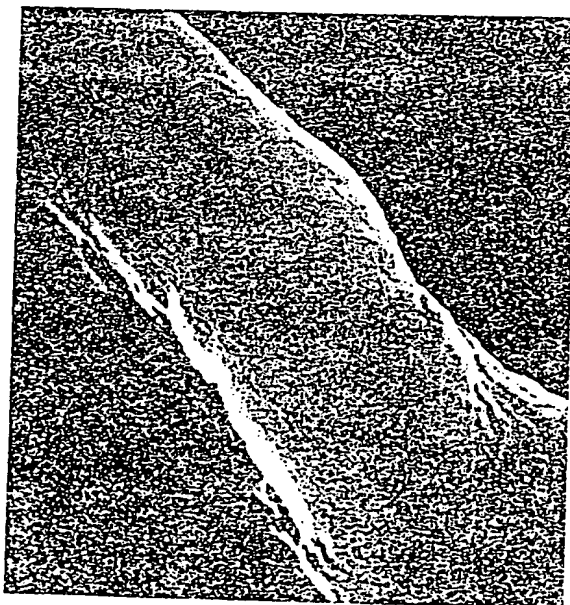
Nemzetközi osztályozás: A 61 K 9/72;
A 61 K 31/35



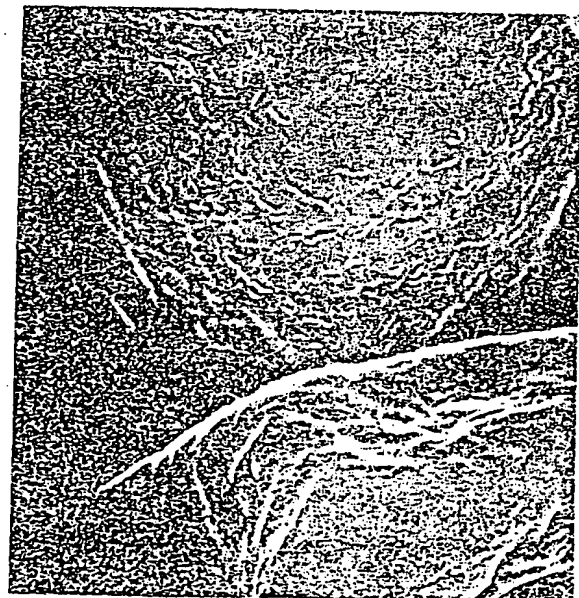
10 μm 2000X



5 μm 5000X



5 μm 5000X

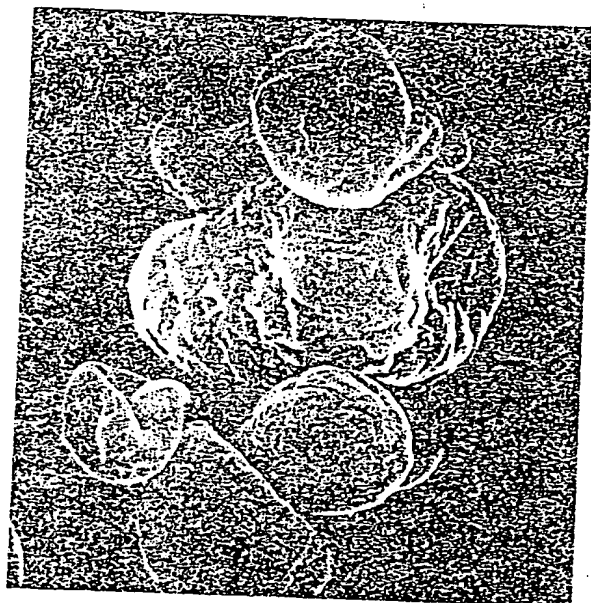


2 μm 10000X

5. Ábra

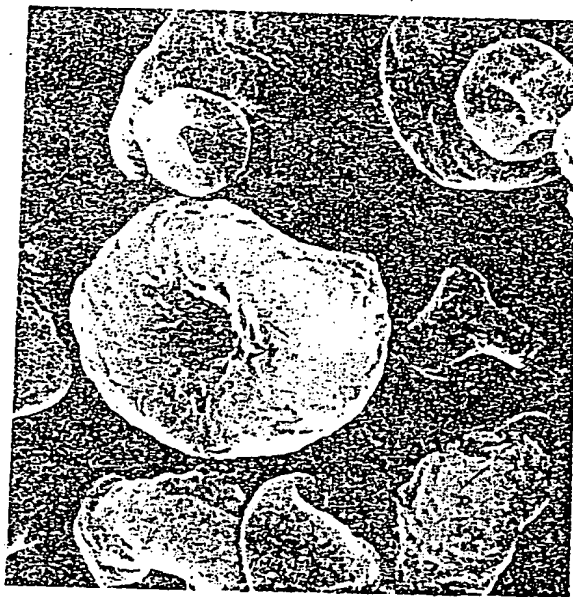
196904

Nemzetközi osztályozás: A 61 K 9/72;
A 61 K 31/35



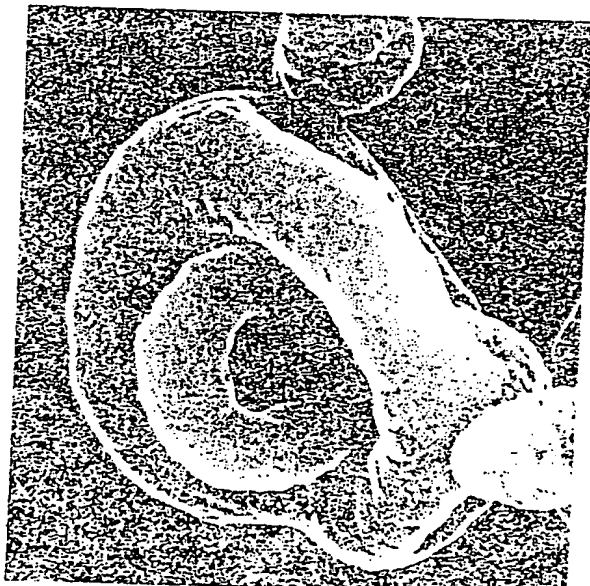
10 μm

2000X



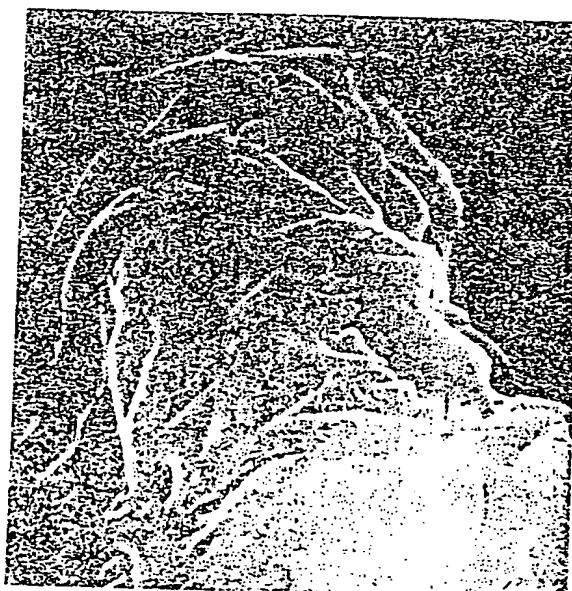
10 μm

2000X



5 μm

5000X



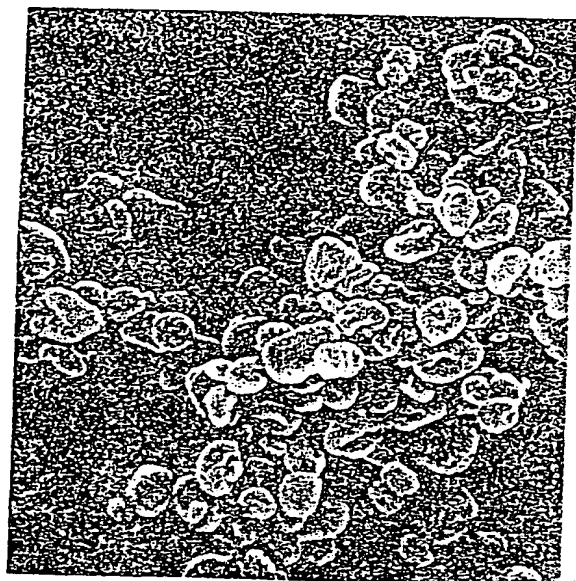
2 μm

10,000X

6. Ábra

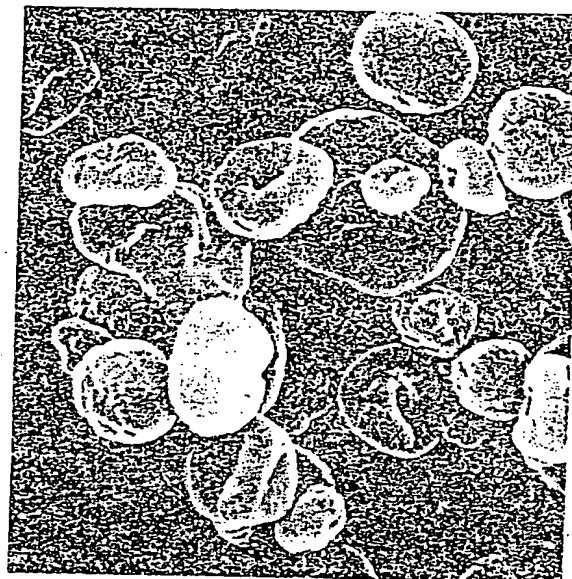
196 904

Nemzetközi osztályozás: A 61 K 9/72;
A 61 K 31/35



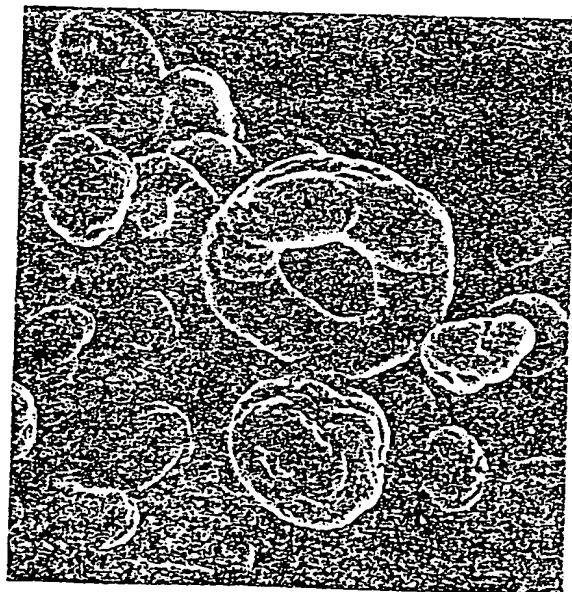
10 μm

2000X



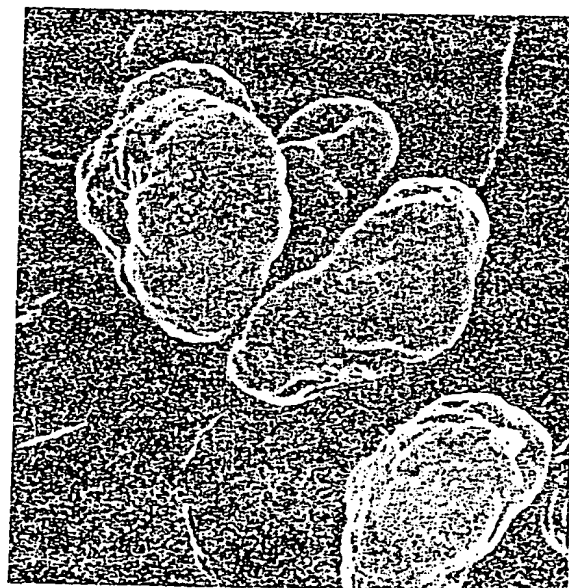
5 μm

5000X



5 μm

5000X



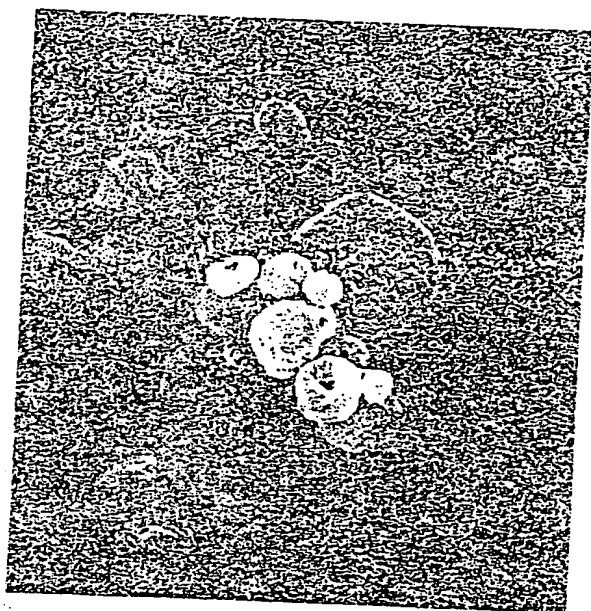
2 μm

10000X

7. Ábra

195904

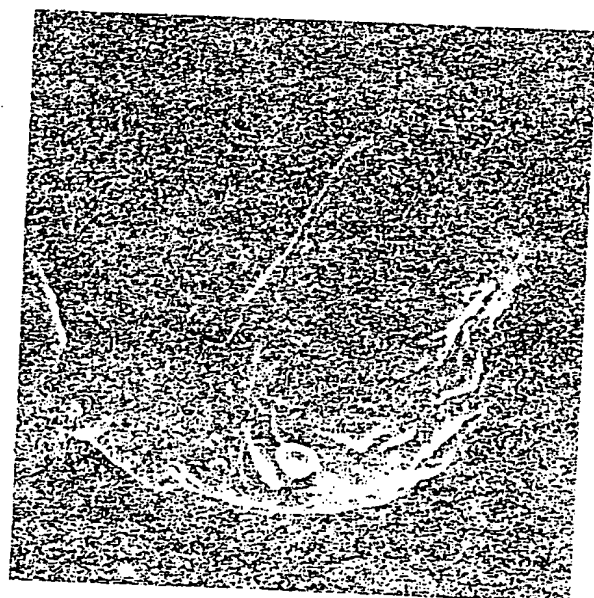
Nemzetközi osztályozás: A 61 K 9/72;
A 61 K 31/35



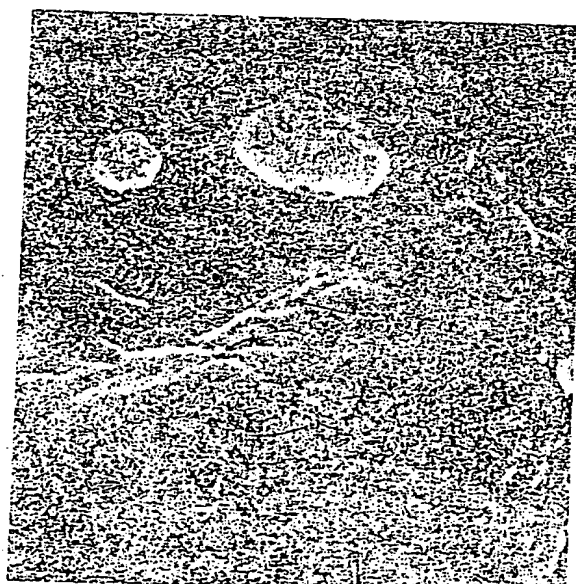
10 μ m 2000X



10 μ m 2000X



5 μ m 5000X

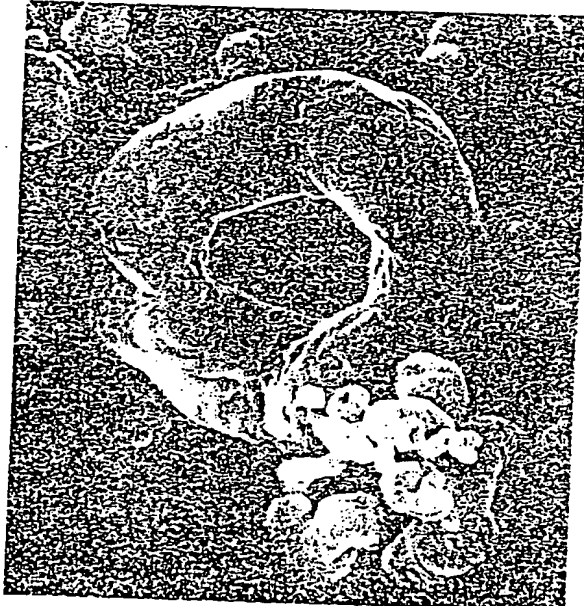


3 μ m 10000X

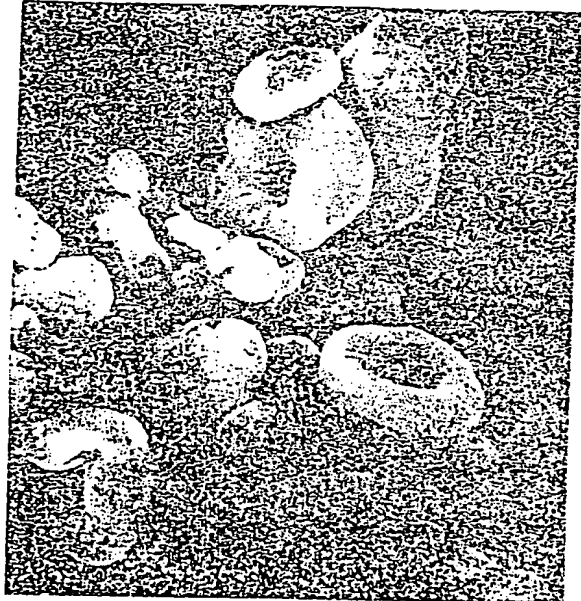
8. Ábra

196904

Nemzetközi osztályozás: A 61 K 9/72;
A 61 K 31/35



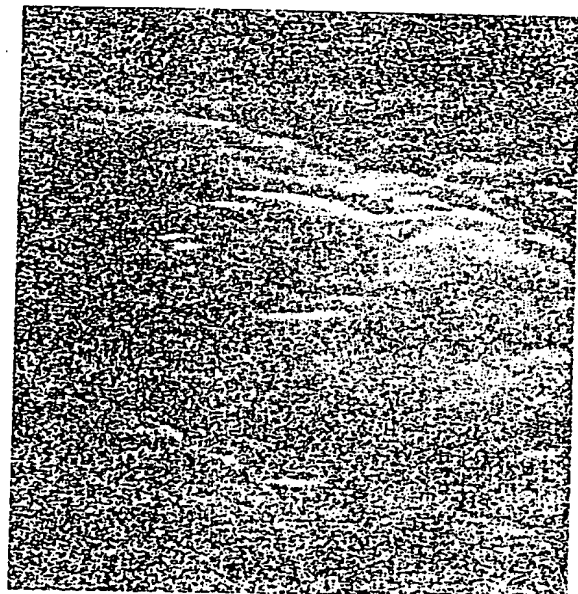
10 μm 2000X



10 μm 2000X



5 μm 5000X

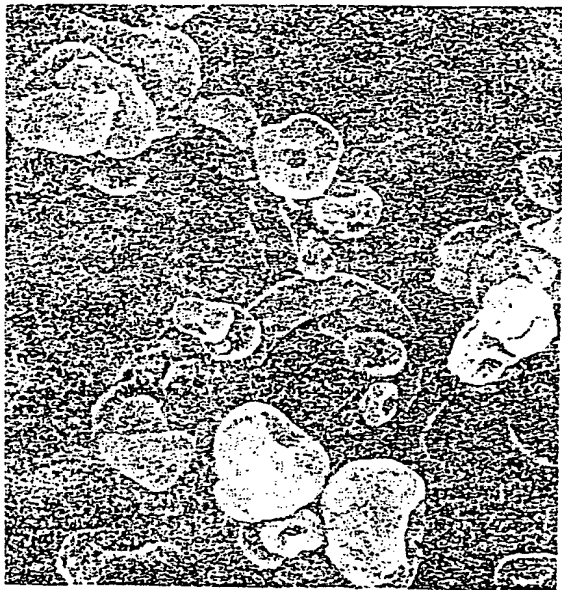


2 μm 10,000X

9. Ábra

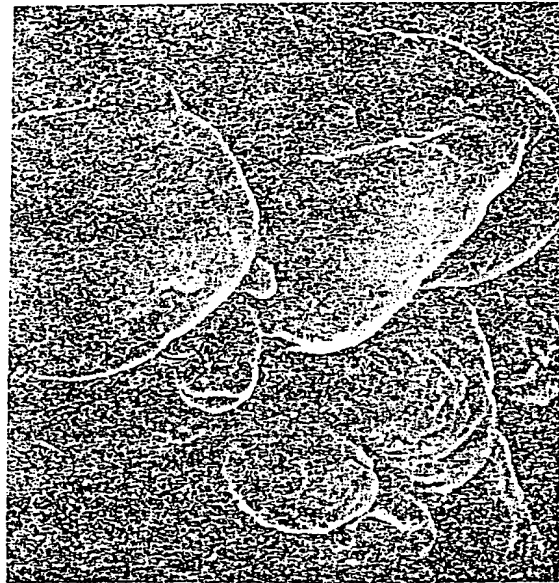
196 904

Nemzetközi osztályozás: A 61 K 3/72;
A 61 K 31/35



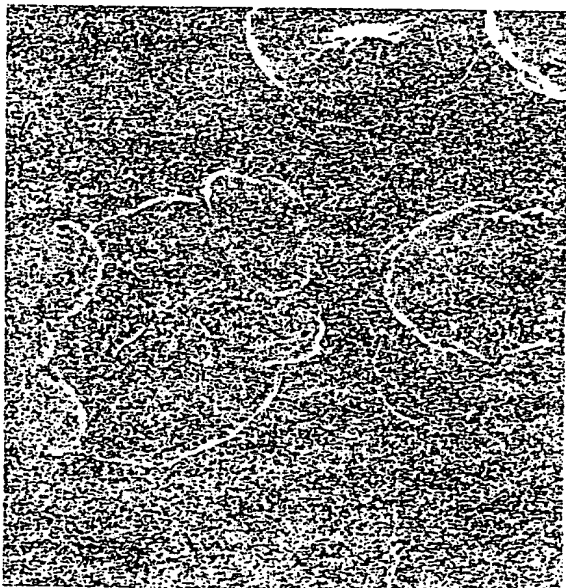
10 μm

2000X



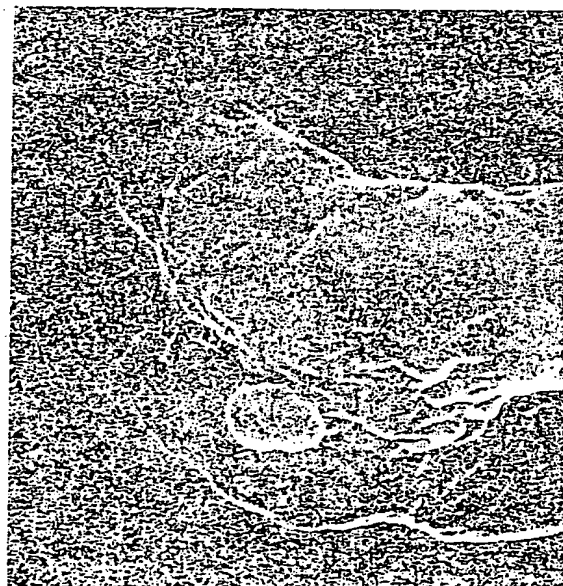
5 μm

5000X



5 μm

5000X



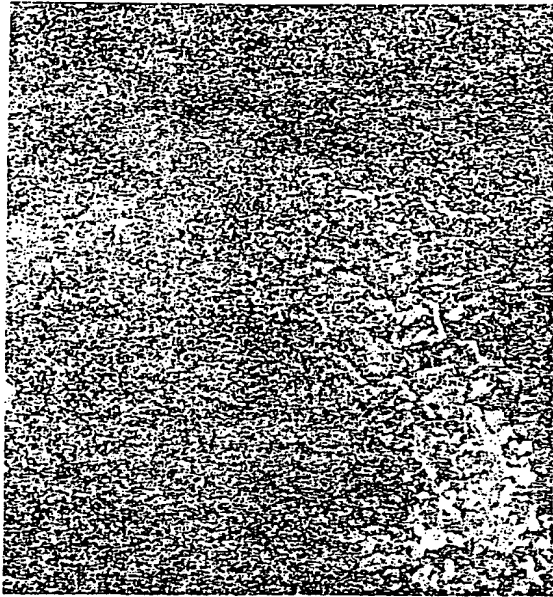
2 μm

10,000X

10. Ábra

196904

Nemzetközi osztályozás: A 61 K 9/72;
A 61 K 31/35



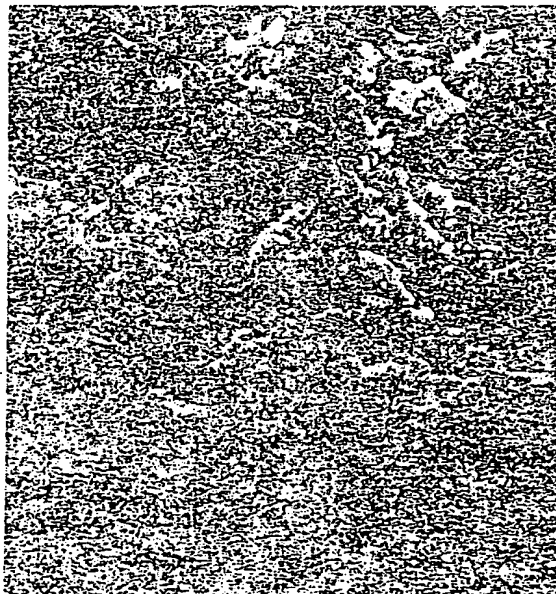
10 μm

2000X



10 μm

5000X



10 μm

5000X



1 μm

10000X

12. Ábra

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**